

File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat 1968-2004/UD=200439  
(c) 2004 EPO

S1 2 PN=HU 205857

DIALOG(R)File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat  
(c) 2004 EPO. All rts. reserv.

10023028

Basic Patent (No,Kind,Date): EP 438091 A2 19910724 <No. of Patents: 014>  
**FREEZE-DRIED PREPARATION OF ETOPOSIDE-2-DIMETHYLAMINO COMPOUND** (English;  
French; German)

Patent Assignee: NIPPON KAYAKU KK (JP)

Author (Inventor): OHTSUKI KAZUO (JP); OHKUMA TAKA AKI (JP)

Designated States : (National) DE; ES; FR; GB; IT; SE

IPC: \*A61K-031/70; A61K-009/14; A61K-047/02; A61K-047/12; A61K-047/26

Derwent WPI Acc No: C 91-216793

Language of Document: English

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applic No	Kind	Date	
AU 9169451	A1	19910725	AU 9169451	A	19910117	
AU 632654	B2	19930107	AU 9169451	A	19910117	
CN 1053550	A	19910807	CN 91100373	A	19910119	
DE 69100334	C0	19931014	EP 91100339	A	19910112	
DE 69100334	T2	19940310	EP 91100339	A	19910112	
EP 438091	A2	19910724	EP 91100339	A	19910112	(BASIC)
EP 438091	A3	19911016	EP 91100339	A	19910112	
EP 438091	B1	19930908	EP 91100339	A	19910112	
ES 2060208	T3	19941116	ES 91100339	EP	19910112	
HU 9100166	A0	19910828	HU 91166	A	19910118	
HU T56499	A2	19910930	HU 91166	A	19910118	
HU 205857	B	19920728	HU 91166	A	19910118	
JP 4134033	A2	19920507	JP 90415122	A	19901227	
US 5326753	A	19940705	US 887589	A	19920520	

Priority Data (No,Kind,Date):

JP 908153 A 19900119  
JP 908153 A1 19900119  
US 887589 A 19920520  
US 636676 B1 19910102

P0400217

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

## SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 857 B

(21) A bejelentés száma: 166/91  
(22) A bejelentés napja: 1991. 01. 18.  
(30) Előbbségi adatok:  
008 153/90 1990. 01. 19. JP

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>

A 61 K 31/70

(40) A közzététel napja: 1991.09.30.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 07. 28. SZKV 92/07

(72) Feltalálók:

Ohtsuki, Kazuo, Tokió (JP)  
Ohkuma, Taka'aki, Yono-shi (JP)

(73) Szabadalmaz:

Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha, Tokió (JP)

(54) Eljárás hatóanyagként egy etopozid-2-dimetil-amino-származékot  
tartalmazó, fagyasztva szárított készítmények előállítására

(57) KIVONAT

Fagyasztva szárított készítményt állítanak elő a készítmény össz-száraz-tömegére számított 1. mintegy 5-50 tömegszázalék nem illékony sav és sója - ahol a nem illékony sav foszforsav, 6 szénatomos hidroxikarbonsav, 4 szénatomos dikarbonsav vagy aminocet-sav, 2. mintegy 10-95 tömegszázalék 4-O-(2-dezoxi-

2-dimetil-amino-4,6-O- etilidén-β-D-glukopiranozil)-4"-dimetil-4-epipodofilotoxin-hidrogén-klorid és 3. 0 és mintegy 85 tömegszázalék közötti mennyiségben stabilizálószerként legalább egy cukor - amely 5 vagy 6 szénatomos cukoralkohol vagy diszacharid lehet - alkalmazásával.

BEST AVAILABLE COPY

1

HU 205 857 B

2

A találmány tárgya eljárás tumorelles hatáshú 4-O-(2-dezoxi-2-dimetil-amino-4,6-O-etilidén-β-D-glükopiranozil)-4'-demetil-4-epipodofilotoxin-hidrogén-kloridot tartalmazó stabilizált fagyaszttva szárított készítmények előállítására.

A 4-O-(2-dezoxi-2-dimetil-amino-4,6-O-etilidén-β-D-glükopiranozil)-4'-demetil-4-epipodofilotoxin-hidrogén-klorid (a továbbiakban jelölése etopozid-2-dimetil-amino-származék) a tumorelles hatáshú etopozid egy származéka. Az etopozid-2-dimetil-amino-származék oldhatósága kíváló, míg az etopozid oldhatósága nagy problémát jelent, továbbá az előbbi származék tumorelles hatást fejt ki (lásd a 4 716 221 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban).

Az etopozid-2-dimetil-amino-származék azonban vizes oldatban nem stabil, ami hosszú időtartamon át való tárolását nehézzé teszi.

Azok a gyógyászati készítmények, amelyeket pusztán az etopozid-2-dimetil-amino-származék desztillált vízben való oldásával, majd ezt követően fagyaszttva szárításával nyerünk, azzal a hátrányos tulajdonsággal bírnak, hogy amikor a származékot vízben rekonstituíjuk, az oldat pH-ja növekszik, és kristályok kicsapódása következik be. Ugyancsak kristályosodás jelentkezik rekonstituílaskor, ha az etopozid-2-dimetil-amino-származék pH-ját hidrogénkloriddal vagy más hasonló anyaggal állítjuk be és az oldatot fagyaszttva szárítjuk, vagy ha az etopozid-2-dimetil-amino-származékot fagyaszttva szárítjuk, csak cukor jelenlétében.

Rekonstituílask után jobb tulajdonságokkal bíró készítmények előállítására való törekvéseink eredményeképpen azt találtuk, hogy az olyan etopozid-2-dimetil-amino-származék tartalmú fagyaszttva szárított készítményekben, amelyek nem illékony savat és annak sóját tartalmaznak, rekonstituílask után nem jelentkezik kristályosodás, ezek a készítmények tárolás során jó stabilitással bírnak, alig képződik bennük bomlástermék, és ezen készítmények stabilitása tovább növelhető cukrok adagolásával. Találmányunk ezeken a felismeréseken alapszik.

A találmány tárgya eljárás etopozid-2-dimetil-amino-származék hatóanyagot tartalmazó fagyaszttva szárított készítmények előállítására. A találmány szerint előállított készítmények 1. mintegy 5-50 tömegszázalék nem illékony savat és annak sóját - ahol a nem illékony sav foszforsav, 6 szénatomos hidroxikarbonsav, 4 szénatomos dikarbonsav vagy aminosav, 2. mintegy 10-95 tömegszázalék 4-O-(2-dezoxi-2-dimetil-amino-4,6-O-etilidén-β-D-glükopiranozil)-4'-demetil-4-epipodofilotoxin-hidrogén-kloridot és 3. 0 és mintegy 85 tömegszázalék közötti mennyiségben stabilizálószerként legalább egy cukrot, amely 5 vagy 6 szénatomos cukoralkohol vagy diszacharid lehet - tartalmaznak.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott etopozid-2-dimetil-amino-származékokat általában hidrogén-klorid formájában alkalmazzák, amint azt például a 61-227 590 számú közzétett japán szabadalmi bejelentésben (Kokai) szerepel. A hidrogén-klorid-sónak kristályos formájában három polimorf módosulata van,

nevezetesen a vízmentes kristályok (a továbbiakban jelölésük α-kristály) és kétfajta dihidrát formában lévő kristály (a továbbiakban β-kristály és γ-kristály). A találmány szerinti eljárásban bármely kristályforma alkalmazható.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott nem illékony savak és sók pufferoló hatása pH 3 és 5 közötti tartományba esik, amely tartományban az etopozid-2-dimetil-amino-származék viszonylag stabil, és jól oldható.

A fenti savakból és sókból kettőt vagy többet kombináltan is alkalmazhatunk. A savak és sók alkalmazott mennyisége a savak és sók pufferolóhatásától függ, de általában egy tömegrész etopozid-2-dimetil-amino-származékra vonatkoztatva mintegy 0,1-5 tömegrész, előnyösen 0,1-4 tömegrész, még előnyösebben 0,2-3 tömegrész savat és sókat alkalmazunk. A találmány szerint előállított készítmény pH-ja legalább a 3 és legfeljebb 4,5 a fagyaszttva szárításra előkészített vagy a rekonstituílask oldatban mérve.

A találmány szerint előállított készítmények kívánt esetben tartalmazhatnak még egy cukrot is. A találmány szerint alkalmazható cukrok az 5, 6 szénatomos cukoralkoholok, például a mannit, szorbit, xilit vagy inozit, és a diszacharidok, például a laktóz, maltóz és szacharóz. Ezek közül a cukrok közül előnyös a laktóz, bár e tekintetben nincs különös megkötés. Cukor alkalmazásával az etopozid-2-dimetil-amino-származék tárolás alatti stabilitását javítjuk. Az alkalmazott cukor mennyisége előnyösen 0,1-10 tömegrész 1 tömegrész etopozid-2-dimetil-amino-származékra vonatkoztatva. A hatóanyagok gyógyászati készítményekké való alakítása tekintetében előnyös a 0,1-4 tömegrész cukor alkalmazása.

A találmány szerint előállított fagyaszttva szárított készítményekben az etopozid-2-dimetil-amino-származék mintegy 10-95 tömegszázalék mennyiségben van jelen, előnyösen mintegy 15-80 tömegszázalék, még előnyösebben mintegy 30-50 tömegszázalék hatóanyagot tartalmaznak a készítmények, a nem illékony sav és sója a készítményekben mintegy 5-50 tömegszázalék, előnyösen mintegy 15-35 tömegszázalék, még előnyösebben mintegy 20-30 tömegszázalék mennyiségben van jelen, a cukor mennyisége 0 és mintegy 85 tömegszázalék közötti, előnyösen 0 és mintegy 70 tömegszázalék közötti, még előnyösebben 30-50 tömegszázalék a készítmény össztömegére vonatkoztatva.

A találmány szerint a fagyaszttva szárított készítmények például a következő módon készíthetők el. Az etopozid-2-dimetil-amino-származékot, a nem illékony savat és sóját és kívánt esetben a cukrot injekciós minőségű vízben oldjuk, ha szükséges, az oldat pH-ját mintegy 3 és 5 közé, előnyösen mintegy 3,0 és 4,5 közé állítjuk be nátrium-hidroxiddal, így vizes oldatot nyerünk. Például egy előnyös vizes oldat formájú készítmény mintegy 5-15 mg/ml etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 1-10 mg/ml nem illékony savat és sóját és 0 és mintegy 50 mg/ml közötti mennyiségű cukrot tartalmaz.

## BEST AVAILABLE COPY

1

HU 205 857 B

2

Az így kapott vizes oldatot -5 és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyaszttjuk, majd a vizet vákuumban, 0,01 és 200 Pa közötti nyomáson szublimáljuk, így nyerjük a fagyaszttva szárított készítményt.

Az így kapott fagyaszttva szárított készítményt általában oldó folyadék, például injekciós minőségű víz készítményhez való hozzáadásával újra oldjuk, és a kapott oldatot alkalmazzuk injekcióként. Ebben az esetben előnyös, ha az oldó folyadék pH-értéke mintegy 3 és 5 közötti.

A következőkben a találmányt nem korlátozó példákban mutatjuk be. Százalék megjelölésen tömegszázalékot értünk.

## 1. példa

10 mg/ml koncentrációjú  $\alpha$ -kristály-oldatot készítünk 50 mmól/l-es foszfátpufferban, a puffert 50 mmól/l-es vizes foszforsavoldat és 50 mmól/l-es vizes nátrium-dihidrogén-foszfát-oldat elegyítésével készítjük, a puffer pH-értéke 3,0. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxiddal 3,0-ra állítjuk be, majd az oldatot flakóba töltjük szét, egy flakóba 1 ml oldatot mérünk, majd az oldatokat fagyaszttva szárítjuk. Az így kapott 1. készítmény mintegy 63% etopozid-2-dimetil-amino-származékot és mintegy 37% foszforsavat és annak nátriumsóját tartalmazza.

## 2. példa

$\alpha$ -Kristályokat és mannitot oldunk 50 mmól/l-es foszfátpufferban, a puffer összetétele és pH-ja az 1. példában megadott, az összetevőket olyan mennyiségben alkalmazzuk, hogy az oldat az  $\alpha$ -kristályokra és a mannitra nézve 10 mg/ml, illetve 40 mg/ml koncentrációjú legyen. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 3,0-ra állítjuk be, majd az oldatot az 1. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. Az így kapott 2. készítmény mintegy 18% etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 11% foszforsavat és nátriumsóját és mintegy 71% mannitot tartalmaz.

## 3. példa

$\alpha$ -Kristályokat és inozitot 50 mmól/ml-es foszfátpufferban oldunk, a puffer pH-ját az 1. példában megadott módon állítjuk 3,0 értékre, az  $\alpha$ -kristályokra, illetve az inozitra nézve 10 mg/ml, illetve 40 mg/ml koncentrációjú oldatot készítünk. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 3,0-ra állítjuk be. Az oldatot az 1. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 3. készítmény mintegy 18% etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 11% foszforsavat és nátriumsóját, és mintegy 71% inozitot tartalmaz.

## 4. példa

$\alpha$ -Kristályokat és laktózt oldunk 50 mmól/l-es foszfátpufferban, a puffer pH-ját az 1. példa szerint állítjuk 3,0-ra, az  $\alpha$ -kristályokra, illetve a laktózra nézve 10 mg/ml, illetve 40 mg/ml koncentrációjú oldatot készítünk. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 3,0-ra állítjuk. Az oldatot az 1. példában ismertetett módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 4. kompozí-

cio mintegy 18% etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 11% foszforsavat és nátriumsóját, és mintegy 71% laktózt tartalmaz.

## 5. példa

$\alpha$ -Kristályokat és maltózt oldunk az 1. példa szerint pH 3,0-ra állított 50 mmól/l foszfátpufferban, előbbire nézve 10 mg/ml, utóbbira nézve 40 mg/ml koncentrációban. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxiddal 3,0-ra állítjuk. Az oldatot az 1. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 5. készítmény mintegy 18% etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 11% foszforsavat és annak nátriumsóját és mintegy 71% maltózt tartalmaz.

## 6. példa

$\alpha$ -Kristályokat és szacharózt oldunk az előbbire nézve 10 mg/ml, utóbbira nézve 40 mg/ml koncentrációra 50 mmól/l-es foszfátpufferban, amelynek pH-ját az 1. példa szerint állítottuk 3,0-ra. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 3,0-ra állítjuk. Az oldatot az 1. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 6. készítmény mintegy 18% etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 11% foszforsavat és annak nátriumsóját és mintegy 71% szacharózt tartalmaz.

## 7. példa

$\alpha$ -Kristályokat oldunk 10 mg/ml koncentrációra 50 mmól/l-es citrátpufferban, a puffert 50 mmól/l-es vizes citromsavoldat és 50 mmól/l-es trinátrium-citrát-oldat elegyítésével készítjük, az oldatokat olyan arányban alkalmazzuk, hogy a puffer pH-ja 3,0 legyen. A kapott  $\alpha$ -kristály-oldat pH-ját 50 mmól/l-es vizes trinátrium-citrát-oldattal 3,0-ra állítjuk. Az oldatot az 1. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 7. készítmény mintegy 49% etopozid-2-dimetil-amino-származékot és mintegy 51% foszforsavat és annak nátriumsóját tartalmazza.

## 8. példa

$\alpha$ -Kristályokat és mannitot oldunk 50 mmól/l-es citrátpufferban, amelynek pH-ját a 7. példában leírt módon állítottuk 3,0 értékre, az  $\alpha$ -kristályra nézve 10 mg/ml-es, a mannitra nézve 40 mg/ml-es oldatot készítünk. Ezután a kapott oldat pH-ját 50 mmól/l-es vizes trinátrium-citrát-oldattal pH = 3,0-ra állítjuk. Az oldatot az első példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 8. készítmény mintegy 17% etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 17% citromsavat és nátriumsóját és mintegy 66% mannitot tartalmaz.

## 9. példa

$\beta$ -Kristályokat oldunk 50 mmól/l-es foszfátpufferban, amelynek pH-ját az 1. példa szerint állítjuk 3,0-ra, a  $\beta$ -kristályokra nézve 10 mg/ml-es oldatot készítünk. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 3,0-ra állítjuk. Az oldatot flakóba töltjük szét, 1-1 flakóba 2-2 ml-t töltünk, melyet fagyaszttva szárítjuk. A kapott 9. készítmény mintegy 63% etopozid-2-dimetil-

## BEST AVAILABLE COPY

1

HU 205 857 B

2

amino-származékot és mintegy 37% foszforsavat és nátriumsóját tartalmazza.

## 10. példa

$\beta$ -Kristályokat oldunk 50 mmól/l-es foszfátpufferban, amely az 1. példában alkalmazott pufferral azonos, 10 mg/ml koncentrációjú oldatot készítünk. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 4,0-ra állítjuk. Az oldatot a 9. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 10. készítmény mintegy 63% etopozid-2-dimetil-amino-származékot és mintegy 37% foszforsavat és nátriumsóját tartalmazza.

## 11. példa

$\beta$ -Kristályokat oldunk 25 mmól/l-es foszfátpufferban, amelyet 25 mmól/l-es vizes foszforsav-oldat és 25 mmól/l-es vizes nátrium-dihidrogén-foszfát-oldat olyan arányú elegyítésével állítunk elő, hogy annak a pH-ja, 3,0 legyen, a  $\beta$ -kristályokra nézve 10 mg/ml-es oldatot készítünk a 9. példában leírtakhoz hasonló módon. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 3,5-re állítjuk. Az oldatot a 9. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 11. készítmény mintegy 77% etopozid-2-dimetil-amino-származékot és mintegy 23% foszforsavat és nátriumsóját tartalmazza.

## 12. példa

$\beta$ -Kristályokat és mannitot oldunk 50 mmól/l-es foszfátpufferban a 9. példa szerint, előbbire nézve 10 mg/ml, utóbbira nézve 4 mg/ml koncentrációjú oldatot készítünk. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 3,5-re állítjuk. Az oldatot a 9. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 12. készítmény mintegy 50% etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 30% foszforsavat és nátriumsóját és mintegy 20% mannitot tartalmaz.

## 13. példa

$\beta$ -Kristályokat és laktózt oldunk a 9. példa szerinti módon 50 mmól/l-es foszfátpufferban 10 mg/ml koncentrációjúra. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 3,0-ra állítjuk. Az oldatot a 9. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 13. készítmény mintegy 37% etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 26% foszforsavat és nátriumsóját és mintegy 37% laktózt tartalmaz.

## 14. példa

$\beta$ -Kristályokat és szorbitot oldunk a 9. példa szerinti módon 25 mmól/l-es foszfátpufferban, mindkettőt 10 mg/ml koncentrációra. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 3,5-re állítjuk be. Az oldatot a 9. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. A kapott 14. készítmény mintegy 42% etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 17% foszforsavat és nátriumsóját és mintegy 41% szorbitot tartalmaz.

## 15. példa

$\beta$ -Kristályokat és xilitet oldunk a 9. példa szerinti módon 25 mmól/l-es foszfátpufferban, mindkettőt

10 mg/ml koncentrációra. A kapott oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 3,5-re állítjuk, majd az oldatot a 9. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. Az így kapott 15. készítmény mintegy 42% etopozid-2-dimetil-amino-származékot, mintegy 17% foszforsavat és nátriumsóját és mintegy 41% xilitet tartalmaz.

## 1. összehasonlító példa

$\alpha$ -Kristályokat oldunk vízben 10 mg/ml koncentrációra. A kapott oldat pH-ját 1 n hidrogén-kloriddal 3,0-ra állítjuk. Az oldatot az 1. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. Így nyerjük az 1. összehasonlító készítményt.

## 2. összehasonlító példa

$\alpha$ -Kristályokat és laktózt vízben oldunk, mindkettőt 10 mg/ml koncentrációra. A kapott oldatot az 1. példában leírt módon fagyaszttva szárítjuk. Az így kapott 2. összehasonlító készítmény 50% etopozid-2-dimetil-amino-származékot és 50% laktózt tartalmaz.

A következőkben azt a vizsgálati példát ismertetjük, amelynek eredményeként megállapítottuk, hogy a találmány szerint előállított, etopozid-2-dimetil-amino-származék hatóanyagot tartalmazó készítmények tárolás alatti stabilitása kiváló, és rekonstituálhatóságuk az ismertekénél jobb.

## Vizsgálati példa

A találmány szerint előállított 1-15. készítményeket, az 1. összehasonlító készítményt – amelyben a pH-t illékony savval állítottuk be, majd az oldatot ezt követően fagyaszttva szárítottuk –, valamint a 2. összehasonlító készítményt – amelyet cukor önmagában való adagolásával, pH beállítása nélkül készült, majd fagyaszttva szárított oldatból nyarunk – vizsgálatunk közvetlenül a fagyaszttva szárítást követően, majd erőteljes hatásnak kitéve, a fagyaszttva szárított készítmény 60-65 °C-on egy hétig történő tárolása után. A vizsgálatoknál a készítmények megjelenését, rekonstituálhatóságát, pH-ját és maradék etopozid-2-dimetil-amino-származék-tartalmát vizsgáljuk. A maradék hatóanyag-tartalmat folyadékkromatográfiás eljárással vizsgáljuk közvetlenül a fagyaszttva szárított készítmény rekonstituálása után, a vizsgálatokban az etopozid-2-dimetil-amino-származék és bomlástermékeinek együttes mennyisége 100. Az 1-8. példák és az 1. és 2. összehasonlító példák szerinti eljárással kapott íolákhöz 1-1 ml desztillált vizet, a 9-15. példák szerintiékhez 2-2 ml desztillált vizet adunk, így 10 mg/ml etopozid-2-dimetil-amino-származékot tartalmazó oldatokat nyerünk. A rekonstituálhatóságot a száraz por oldódása mértékének és az oldást követően kristályosodás megjelenésének vagy hiányának megfigyelésével értékeljük. Eredményeink azt mutatják, hogy az 1. és 2. összehasonlító példák szerint előállított készítményekből pH  $\geq 5$  érték mellett kristályok csapódtak ki. Így az összehasonlító készítmények mindegyike alkalmatlan injekció készítésére.

A találmány szerint előállított 1-15. készítmények visszaoldhatósága nő, amint ez a táblázatból is látható,

BEST AVAILABLE COPY

1

HU 205 857 B

2

nem jelentkezik kristályosodás, és a pH változása viszonylag kicsi. Eredményként a tárolási stabilitás is jó. Cukor adagolásával a maradék hatóanyag-tartalom mennyisége tovább növelhető.

Táblázat

Minta	Megjelölés	Rekonstitúció	pH	Maradék %
1. példa	jó	jó	3,3	89,8
2. példa	jó	jó	3,3	93,4
3. példa	jó	jó	3,3	99,1
4. példa	jó	jó	3,3	99,3
5. példa	jó	jó	3,3	99,1
6. példa	jó	jó	3,3	98,4
7. példa	jó	jó	3,2	88,5
8. példa	jó	jó	3,2	93,2
9. példa	jó	jó	3,2	90,4
10. példa	jó	jó	4,4	98,9
11. példa	jó	jó	4,1	99,0
12. példa	jó	jó	3,7	99,1
13. példa	jó	jó	3,0	99,4
14. példa	jó	jó	3,6	98,2
15. példa	jó	jó	3,7	98,4
1. összehasonlító példa	jó	kristályosodás	>5,0	-
2. összehasonlító példa	jó	kristályosodás	>5,0	-

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként 4-O-(2-dezoxi-2-dimetil-amino-4,6-O-etilidén-β-D-glükopiranozil)-4'-demetil-4-epipodofilotoxin-hidrogén-kloridot tartalmazó fagyaszta száritott készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy injekciós minőségű vízben a készítmény össz száraz tömegére számítva 1. 5-50 tömegszázalék

nem illékony savat és sóját-, ahol a nem illékony sav foszforsav, 6 szénatomos hidroxikarbonsav, 4 szénatomos dikarbonsav vagy aminosav -, 2. mintegy 10-95 tömegszázalék 4-O-(2-dezoxi-2-dimetil-amino-4,6-O-etilidén-β-D-glükopiranozil)-4'-demetil-4-epipodofilotoxin-hidrogén-kloridot és 3. 0-85 tömegszázalék mennyiségben stabilizálószerként legalább egy cukrot - amely 5 vagy 6 szénatomos cukoralkohol vagy diszacharid lehet - oldunk, és a kapott oldatot vákuumban fagyaszta száritjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a fagyaszta száritást -5 és -60 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a fagyaszta száritást 0,01-200 Pa vákuumban végezzük.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az oldat pH-ját a fagyaszta száritás előtt 3 és 5 közötti értékre állítjuk be.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nem illékony savként és sójaként foszforsavat és alkálifém-sóit vagy citromsavat és alkálifém-sóit alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy cukorként laktózt, maltózt, szacharózt vagy manitot alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény száraz tömegére számítva 1. mintegy 15-35 tömegszázalék foszforsavat és alkálifém-sóit, 2. mintegy 15-80 tömegszázalék 4-O-(2-dezoxi-2-dimetil-amino-4,6-O-etilidén-β-D-glükopiranozil)-4'-demetil-4-epipodofilotoxin-hidrogén-kloridot és 3. 0 és mintegy 60 tömegszázalék közötti mennyiségű laktózt alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény száraz tömegére számítva 1. mintegy 20-30 tömegszázalék foszforsavat és egy alkálifém-sóit, 2. mintegy 30-50 tömegszázalék 4-O-(2-dezoxi-2-dimetil-amino-4,6-O-etilidén-β-D-glükopiranozil)-4'-demetil-4-epipodofilotoxin-hidrogén-kloridot és 3. mintegy 30-50 tömegszázalék laktózt alkalmazunk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy injekciós minőségű vízben készült oldat pH-ját a fagyaszta száritás előtt 3 és 5 közötti értékre állítjuk be.